

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daybu 200 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 200 mg трофинетид (trofinetide).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки ml перорален разтвор съдържа 30 mg малтитол, 1,12 mg натриев метилпарахидроксибензоат, 0,25 mg натриев пропилпарахидроксибензоат, 4,9 mg пропиленгликол и 0,02 mg алура червен АС.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Розов до червен перорален разтвор, pH 4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Daybu е показан за лечение на невроповеденчески симптоми на синдрома на Rett при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 5 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Трофинетид трябва да се приема два пъти дневно, сутрин и вечер, в доза според теглото на пациента, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1 Препоръчителна доза трофинетид при пациенти на възраст 5 и повече години

Тегло на пациента	Дозировка на трофинетид	Обем на трофинетид
9 kg до по-малко от 12 kg	5 g два пъти дневно	25 ml два пъти дневно
12 kg до по-малко от 20 kg	6 g два пъти дневно	30 ml два пъти дневно
20 kg до по-малко от 35 kg	8 g два пъти дневно	40 ml два пъти дневно
35 kg до по-малко от 50 kg	10 g два пъти дневно	50 ml два пъти дневно
50 kg или повече	12 g два пъти дневно	60 ml два пъти дневно

Ползата от продължаване на лечението трябва да се оценява редовно.

Промяна на дозата за избрани нежелани реакции

Ефектът от намаляването на дозата върху ефикасността на трофинетид остава неясен. След намаляване на дозата с цел овладяване на нежелани реакции трябва да се обмисли връщане към препоръчителната доза въз основа на клинична преценка.

Диария

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат приема на лаксативи, преди да започнат приема на трофинетид. Трябва да се обмисли прекъсване, намаляване на дозата или прекратяване на приема на трофинетид, ако възникне тежка диария или при съмнение за дехидратация (вж. точка 4.4).

Повръщане

В случай на повръщане след прием на трофинетид не трябва да се приема допълнителна доза. Вместо това трябва да се приеме следващата планирана доза. Трябва да се обмисли прекъсване, намаляване на дозата или прекратяване на приема на трофинетид, ако повръщането е обилно или се появява въпреки приема на лекарства за неговото овладяване (вж. точка 4.4).

Загуба на тегло

Трябва да се обмисли прекъсване, намаляване на дозата или прекратяване на приема на трофинетид при значителна загуба на тегло (вж. точка 4.4).

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната доза трофинетид, тя трябва да се приеме възможно най-скоро. Ако е дошло времето за прием на следващата доза, пропуснатата доза не трябва да се приема. Вместо това трябва да се приеме следващата планирана доза. Никога не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Клиничните проучвания на трофинетид не включват пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те се повлияват различно от по-младите пациенти. Известно е, че този лекарствен продукт се екскретира предимно чрез бъбреците. Тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, може да е от полза проследяването на бъбречната им функция.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) от 60 до 89 ml/min/1,73 m²).

Препоръчителната доза трофинетид при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30 до 59 ml/min/1,73 m²) е посочена в Таблица 2:

Таблица 2 Препоръчителна доза трофинетид при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане

Тегло на пациента	Дозировка на трофинетид	Обем на трофинетид
9 kg до по-малко от 12 kg	2,5 g два пъти дневно	12,5 ml два пъти дневно
12 kg до по-малко от 20 kg	3 g два пъти дневно	15 ml два пъти дневно
20 kg до по-малко от 35 kg	4 g два пъти дневно	20 ml два пъти дневно
35 kg до по-малко от 50 kg	5 g два пъти дневно	25 ml два пъти дневно
50 kg или повече	6 g два пъти дневно	30 ml два пъти дневно

Не се препоръчва прилагането на трофинетид при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти на възраст под 5 години не са установени (вж. точка 5.1).

Възрастни

Безопасността и ефикасността на началната фаза на лечението с трофинетид при пациенти на възраст над 20 години не са установени. При пациенти на възраст над 20 години, при които е налице очевидна полза от лечението, то може да продължи.

Начин на приложение

Daybu е за перорално приложение или се прилага чрез гастрална сонда. Може да се приема със или без храна.

С помощта на дозираща чашка (30 ml или 110 ml), предоставена с лекарствения продукт, трябва да се измери съответният обем (в ml) перорален разтвор, съответстващ на предписаната доза Daybu.

Цялото съдържание на дозиращата чашка трябва да се приложи перорално. След приложението дозиращата чашка трябва да се изплакне със студена течаща вода и да изсъхне на въздух. Съхранявайте измитата дозираща чашка с бутилката до следващата употреба.

Приложение на Daybu перорален разтвор чрез гастрална сонда за хранене

Daybu може да се прилага чрез гастрална сонда; дозите, прилагани чрез гастростомични сонди, трябва да се прилагат през G-порт (вж. точка 6.6).

Да не се прилага чрез назогастрална сонда.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диария

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат приема на лаксативи, преди да започнат приема на трофинетид. Пациентите с епизоди на диария по време на лечението с трофинетид трябва да се лекуват с антидиарийни средства и да се наблюдава статусът им на хидратация, като при необходимост може да се увеличи приемът на перорални течности. Трябва да се обмисли прекъсване, намаляване на дозата или прекратяване на приложението на трофинетид, ако възникне тежка диария или при подозрения за дехидратация (вж. точка 4.2).

Повръщане

Пациентите със синдром на Rett са изложени на риск от аспирация и аспирационна пневмония. Има съобщения за аспирация и аспирационна пневмония след повръщане при пациенти, лекувани с трофинетид. Трябва да се обмисли прекъсване, намаляване на дозата или прекратяване на приложението на трофинетид, ако повръщането е обилно или се появява въпреки приема на лекарства за неговото овладяване (вж. точка 4.2).

Загуба на телло

Теглото на пациента трябва да се следи. Трябва да се обмисли прекъсване, намаляване на дозата или прекратяване на приложението на трофинетид при значителна загуба на телло (вж. точка 4.2).

Взаимодействия с чувствителни субстрати на CYP3A4 и/или P-gr

Препоръчва се внимателно наблюдение, когато трофинетид се използва в комбинация с перорално прилагани чувствителни субстрати на CYP3A4 и/или P-gr (напр. циклоспорин, дигоксин), при които малка промяна в плазмената концентрация на субстрата може да доведе до сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 30 mg малтитол във всеки ml. Пациенти с редки наследствени проблеми с непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа 4,9 mg пропиленгликол във всеки ml.

Този лекарствен продукт съдържа 1,12 mg натриев метилпарахидроксибензоат и 0,25 mg натриев пропилпарахидроксибензоат във всеки ml. Тези помощни вещества може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Този лекарствен продукт съдържа алура червен АС. Това помощно вещество може да причини алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на трофинетид върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Трофинетид е слаб инхибитор на CYP3A4 и P-gr, следователно плазмените концентрации на субстратите на CYP3A4 и/или P-gr могат да се повишат, ако се прилагат съпътстващо с трофинетид. Клинично проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство при здрави участници, оценяващо ефекта на трофинетид върху фармакокинетиката на лоперамид, субстрат на CYP3A4 и P-gr, показва, че съпътстващото приложение води до увеличение на C_{max} на лоперамид 1,95 пъти и на AUC – 1,73 пъти.

Препоръчва се внимателно наблюдение, когато трофинетид се използва в комбинация с перорално прилагани чувствителни субстрати на CYP3A4 и/или P-gr (напр. циклоспорин, дигоксин), при които малка промяна в плазмената концентрация на субстрата може да доведе до сериозни нежелани реакции.

Въз основа на *in vitro* данни не може да се изключи възможността трофинетид да инхибира MATE1 и MATE2-K, което може да повиши плазмената концентрация на субстратите на MATE1 и MATE2-K (напр. метформин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на трофинетид при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Трофинетид не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали трофинетид се екскретират в кърмата. Няма достатъчна информация за екскрецията на трофинетид в млякото на животни (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на трофинетид върху фертилитета при хора. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на риска от увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трофинетид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции в ACP-2566-003 (Проучване 1) – 12-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване – са диария (80,6%) и повръщане (26,9%) (вж. точка 4.4).

В Проучване 1 и в откритото продължение на проучването с продължителност до 144 седмици, 43,3% от пациентите са прекратили лечението поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, които водят до прекратяване на лечението, включват диария (25,8%), повръщане (6,7%), гърчове (2,8%), загуба на тегло (2,2%) и намален апетит (2,2%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 3 по-долу са представени нежеланите реакции, възникнали при пациенти, лекувани с трофинетид в Проучване 1, и са изброени по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблица 3 Нежелани реакции, съобщавани при пациенти със синдром на Rett

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит
Психични нарушения		Раздразнителност
Нарушения на нервната система		Гърч ^a
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане ^b	
Изследвания	Загуба на тегло	

^a Включва парциален гърч

^b Включва позиви за повръщане

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

Диария се наблюдава при 80,6% от пациентите, лекувани с трофинетид в Проучване 1. Средно времето до поява на диария е 7 дни със средна продължителност 51 дни. По тежест диарията е лека в 52% от случаите, умерено тежка – в 45,3% от случаите и тежка – в 2,7% от случаите. В Проучване 1 и в откритото продължение на проучването 53,3% от пациентите имат персистираща диария или рецидив след отшумяване, въпреки прекъсването, намаляването на дозата или съпътстващата терапия с антидиарийни средства.

Повръщане

Повръщането настъпва при 26,9% от пациентите, лекувани с трофинетид в Проучване 1. Средно времето до поява на повръщане е 20 дни със средна продължителност 26 дни. По тежест повръщането е леко в 72% от случаите, умерено тежко – в 24% от случаите и тежко – в 4% от случаите. В Проучване 1 и в откритото продължение на проучването 36,4% от пациентите имат рецидив на повръщане след отшумяване.

Загуба на тегло

В Проучване 1 12,9% от пациентите, лекувани с трофинетид, имат загуба на тегло над 7% спрямо изходното ниво в сравнение с 4,7% при пациентите, които са получавали плацебо.

Гърч

В проучване 1 гърчове се съобщават при 8,6% от пациентите, лекувани с трофинетид, а 6,4% от пациентите, лекувани с плацебо, съобщават гърчове или парциални гърчове. По тежест гърчовете са леки при 37,5% от пациентите, лекувани с трофинетид, и умерено тежки – при 62,5% от пациентите, лекувани с трофинетид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

В клиничните проучвания най-високата съобщена доза е била двойно по-висока от препоръчителната. Един пациент в Проучване 1 с тегло в диапазона между 35 kg до 50 kg е получил доза, двукратно по-висока от вечерната доза, и е съобщил за повръщане, свързано с това предозиране.

Лечение на предозирането

Ако настъпи или има съмнения за предозиране, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за признаци или симптоми на нежелани реакции и при необходимост да се предложи поддържащо лечение.

Няма препоръка за използване на специфичен антидот при предозиране на трофинетид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система, АТС код: N07XX24

Механизъм на действие

Трофинетид е синтетичен аналог на N-терминалния трипептид на инсулиноподобния растежен фактор 1. Точният молекулен механизъм на действие на трофинетид при лечението на невроповеденчески симптоми на синдрома на Rett не е известен.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на трофинетид за лечение на невроповеденчески симптоми на синдрома на Rett е оценена в проучване АСР-2566-003 (Проучване 1) – 12-седмично рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при пациенти от женски пол (N = 187) със синдром на Rett на възраст от 5 до 20 години. Средна възраст е 10,9 години (диапазон от 5 до 20 години). Около половината от участниците (58,2%) са във възрастовата категория от 5 до < 12 години, като 24,5% са в категорията от 12 до < 17 години и 17,4% – в категорията ≥ 17 години. Средното телесно тегло е 29,7 kg (диапазон от 13 до 78 kg).

Пациентите са рандомизирани да получават трофинетид (N = 93) или съответстващо плацебо (N = 94) в продължение на 12 седмици. Дозата трофинетид се определя въз основа на теглото на пациента, за да се постигне подобна експозиция при всички пациенти (точка 4.2).

Съвместните първични измерители за ефикасност са промяната спрямо изходното ниво в общия скор по Въпросника за поведение при синдром на Rett (*Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*, RSBQ) и скорът за общо клинично впечатление за подобрение (*Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I) след 12 седмици лечение. RSBQ е скала за оценка с 45 елемента, която се попълва от болногледача. Оценяват се редица симптоми на синдрома на Rett (дишане, движения на ръцете или стереотипии, повтарящо се поведение, поведение през нощта, вокализации, изражения на лицето, поглед и настроение). Всеки елемент се оценява като 0 (не е вярно), 1 (донякъде или понякога вярно) или 2 (много вярно или често вярно), с максимален възможен скор 90 точки. По-ниските скорове отразяват по-малка тежест на признаците и симптомите на синдрома на Rett. Елементите от общия скор по RSBQ са групирани в 8 подскали за общо настроение, дихателни проблеми, движения на ръцете, повтарящи се лицеви движения, люлеене на тялото/безизразно лице, поведение през нощта, страх/тревожност, ходене/стойка и седем негрупирани елемента. CGI-I се оценява от клиницисти (като се използват специфични за синдрома на Rett опорни точки), за да се оцени дали при пациента е настъпило подобрение или влошаване по 7-точкова скала (1 = подобро в много голяма степен до 7 = влошено в много голяма степен), при което по-ниският резултат означава подобрение.

Ключовата вторична крайна точка е промяната спрямо изходното ниво до Седмица 12, отчетена по Контролния списък за кърмачета и проходящи деца – Профил на развитие - Скали за общуване и символно поведение – Съставен скор за социално поведение (Communication and Symbolic Behaviour Scales Development Profile Infant-Toddler Checklist – Social Composite Score (CSBS-DP-IT Social)). Контролният списък CSBS-DP-IT оценява комуникативните и пред-лингвистичните умения при малки деца, а също и при по-големи, при които се наблюдава забавено развитие. CSBS-DP-IT Social се състои от 13 елемента с възможен скор между 0 и 26. Съставният скор за социално поведение оценява редица невербални комуникационни модалности, които се използват често от пациенти със синдром на Rett, а по-високият скор означава подобрение.

Лечението с трофинетид показва статистически значимо подобрение в сравнение с плацебо по отношение на съвместните първични крайни точки за ефикасност, промяната спрямо изходното ниво в общия скор по RSBQ и скор по CGI-I на седмица 12 (Таблица 4 и Фигура 1). Наблюдавана е статистически значима разлика в сравнение с плацебо по CSBS-DP-IT-Social Composite Score на Седмица 12.

Таблица 4 Резюме на резултатите за ефикасност при пациенти, завършили Проучване 1

		Среден скор на изходно ниво (SE)	Среден скор на седмица 12 (SE)	Промяна в средната LS стойност от изходното ниво до седмица 12 (SE)	Разлика в лечението трофинетид - плацебо, средна LS стойност (95% CI)
RSBQ	Трофинетид	43,7 (1,21)	39,9 (1,38)	-4,9 (0,94)	-3,1 (-5,7, -0,6)
	Плацебо	44,5 (1,26)	42,8 (1,42)	-1,7 (0,90)	
CGI-I	Трофинетид	--	3,5 (0,08)	--	-0,3 (-0,5, -0,1)
	Плацебо	--	3,8 (0,06)		
CSBS-DP-IT-Social	Трофинетид	8,7 (0,35)	8,9 (0,44)	-0,1 (0,26)	1,0
	Плацебо	8,8 (0,34)	7,5 (0,33)	-1,1 (0,25)	

CI = доверителен интервал; средна LS стойност = средна стойност, изчислена по метода на най-малките квадрати; SE = стандартна грешка

От 187 пациенти 82% (n = 154) са включени в открито продължение на проучването (ОП) и получават трофинетид до 40 седмици. 54% от пациентите (n = 84) завършват ОП на проучването.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с трофинетид при пациенти на възраст под 2 години със синдром на Rett (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Има ограничени данни при пациентите на възраст от 2 до 4 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност/нелинейност

Трофинетид проявява линейна кинетика без зависимост от времето или дозата ефект върху фармакокинетичните показатели. Системната експозиция на трофинетид е пропорционална на дозата в целия клиничен дозов диапазон (до 12 g дневно). След приложение на многократни дози се наблюдава минимално кумулиране до липса на кумулиране.

Таблица 5 Обобщение на фармакокинетичните параметри на трофинетид в стационарно състояние, както е изчислено от популационните фармакокинетични (ФК) модели в общата популация със синдрома на Rett

Препоръчителна доза ^a	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	AUC _τ (µg•h/ml)
5 g два пъти дневно (N = 3)	203,1	1,71	1 108,3
6 g два пъти дневно (N = 23)	161,1	1,97	966,5

Препоръчителна доза ^a	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	AUC _τ (µg·h/ml)
8 g два пъти дневно (N = 41)	156,8	1,98	926,5
10 g два пъти дневно (N = 21)	146,3	2,17	933,3
12 g два пъти дневно (N = 7)	143,9	2,03	853,0

^a Препоръчителна доза: два пъти дневно, сутрин и вечер, определена според теглото на пациента.

Абсорбция

Времето до постигане на максимална концентрация на лекарството (t_{max}) е около 2 до 3 часа след приложението. Въз основа на проучване за баланс на масите най-малко 84% от приложената доза се абсорбира след перорално приложение на 12 g трофинетид.

Разпределение

След перорално приложение привидният обем на разпределение на трофинетид е приблизително 60 l. Свързването на трофинетид с протеини в човешката плазма е по-малко от 6%.

Биотрансформация

Трофинетид не се метаболизира значително чрез ензимите CYP450 или UGT. Чернодробният метаболизъм не е значим път за елиминиране на трофинетид.

Елиминиране

Елиминирането на перорално приложен трофинетид при хора се характеризира с начална фаза на бързо елиминиране (полуживот в началната фаза 1,5 часа), последвана от фаза на относително бавно елиминиране (полуживот в терминалната фаза 30 часа). Повече от 80% от приложената доза се възстановява без промяна в урината, с незначителна екскреция във фецеса.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от клиничните изпитвания, при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR 60 до 89 ml/min/1,73 m²) експозицията на трофинетид не се повлиява в значителна степен в сравнение с тази при пациентите с нормална бъбречна функция. Въз основа на проучване при бъбречно увреждане при възрастни участници, при умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30 до 59 ml/min/1,73 m²) експозицията (AUC_{0-inf}) на трофинетид се увеличава с приблизително 80% в сравнение с тази при пациенти с нормална бъбречна функция, на които е приложена същата доза (вж. точка 4.2). Ефектът на тежката степен на бъбречно увреждане (eGFR от 15 до 29 ml/min/1,73 m²) върху експозицията на трофинетид не е изследван.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с чернодробно увреждане не е проучена. Въпреки това не се очаква чернодробното увреждане да повлияе на експозицията на трофинетид, тъй като чернодробният метаболизъм не е значим път на елиминиране на трофинетид (вж. точка 4.2).

Ефект на възрастта, теглото, пола и етническата принадлежност

Възрастта няма клинично значим ефект върху системната експозиция на трофинетид, ако лекарството се приема в препоръчителната доза. Популационните фармакокинетични анализи включват участници със синдром на Rett (възраст: 2 до 4 години (n = 13), > 4 до 12 години (n = 46), > 12 до 17 години (n = 98) и ≥ 18 години (n = 41)).

Медианата на експозиция ($AUC_{0-12,ss}$) е в рамките на целевия диапазон (800 до 1 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) при всички групи, определени според теглото, освен при участниците с тегло $> 100\text{ kg}$, при които 71% от участниците са с експозиция под таргетния диапазон.

Не е наблюдаван клинично значим ефект на пола върху системната експозиция на трофинетид при популационните фармакокинетични анализи, които включват 196 участници от мъжки пол и 259 участници от женски пол.

Не са наблюдавани клинично значими разлики в системната експозиция на трофинетид при участници с испано-латиноамерикански произход ($n = 58$) в сравнение с тази при участници с произход, различен от испано-латиноамерикански ($n = 397$) в популационните фармакокинетични анализи.

Проучвания за лекарствени взаимодействия

In vitro

Трофинетид инхибира ензимите UGT, UGT1A9, 2B7 и 2B15. Не се очаква клинично значимо инхибиране на UGT.

Не се очаква инхибиране на ензимите CYP450, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 при терапевтични системни концентрации.

Трофинетид е слаб инхибитор на OATP1B1 и OATP1B3. Не се очаква клинично значимо инхибиране на транспортерите OATP1B1 и OATP1B3.

Не е наблюдавано инхибиране на P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3 и OCT2 при терапевтични системни концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни са на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. От неклиничните данни плазмената експозиция (AUC) при най-високите изпитвани дози е по-малка от клиничната експозиция при хора при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) 12 g два пъти дневно (24 g/ден).

Канцерогенност

Проучване за канцерогенност при трансгенни мишки с перорално приложение на трофинетид в продължение на 26 седмици не показва увеличение на честотата на поява на тумори в сравнение с групата на плацебо.

В момента се провежда 2-годишно проучване за канцерогенност при перорално приложение при плъхове. В момента канцерогенният потенциал на трофинетид е неизвестен.

Генотоксичност

Не са провеждани проучвания за генотоксичност в съответствие с принципите на добрата лабораторна практика (ДЛП). Въпреки това въз основа на минималната модификация на метилирания пролин, който няма структурни характеристики, предполагащи генотоксичност, и предвид липсата на данни за канцерогенност в проучването при трансгенни мишки, може да се заключи, че трофинетид няма генотоксичен потенциал.

Фертилитет

Пероралното приложение на трофинетид при мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, което при женските продължава до гестационен ден 7, не води до нежелани ефекти върху фертилитета или репродуктивната функция. Проучванията за фертилитета при животни може да не са достатъчни за адекватна оценка на риска за фертилитета и репродуктивната функция.

Ембриофетално и пре- и постнатално развитие

Пероралното приложение на трофинетид при бременни зайци по време на периода на органогенезата и при бременни плъхове по време на органогенезата, до края на бременността и по време на лактацията не води до нежелани ефекти. Проучванията на развитието при животни може да не са достатъчни за адекватна оценка на риска за развитие.

Токсичност при животни в период на бременност и лактация

Проучванията при плъхове в период на лактация и бременни плъхове потвърждават експозицията на трофинетид на майката след перорално приложение, като експозицията се увеличава пропорционално на дозата, и липсата на потенциал за кумулиране. При бременни зайци системната експозиция след перорално приложение също се увеличава пропорционално на дозата, но по време на гестационния период се наблюдава кумулиране (приблизително 4- до 9-кратно); експозициите при зайци като цяло са много по-ниски от получените при другите видове в хода на проучвания за токсичност с многократни дози. Това кумулиране изглежда специфично за бременни зайци. Проучванията при животни може да са недостатъчни за адекватна оценка на риска от токсичност по време на бременност и кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Малтитол (E965)

Натриев метилпарахидроксибензоат (E219)

Натриев пропилпарахидроксибензоат

Сукралоза (E955)

Алура червен AC (E129)

Аромат на ягода: изкуствени аромати, пропиленгликол (E1520)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Съвместимостта на трофинетид с гастрална сонда или G-порт на гастрейкюнална сонда, изработени от други материали, различни от посочените в точка 6.6, не е установена.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне

3 години

След първото отваряне

Дауби трябва да се изхвърли след 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Daybu трябва да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Защитената от деца капачка трябва да се държи плътно затворена.

След първото отваряне

Daybu трябва да се съхранява в изправено положение.

Допуска се временно излагане на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Многодозова бутилка от прозрачен полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 450 ml перорален разтвор със защитена от деца запушалка от бял полипропилен.

Всяка опаковка включва 1 бутилка от 450 ml Daybu перорален разтвор и 2 дозиращи чашки (30 ml и 110 ml).

Дозиращата чашка от 30 ml е градуирана от 5 ml до 30 ml с деления по 2,5 ml.

Дозиращата чашка от 110 ml е градуирана от 10 ml до 110 ml с деления по 10 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Дозиращите чашки, предоставени с Daybu, трябва да се изхвърлят след 30 дни.

Приложение чрез гастрална сонда за хранене

- След като предписаната доза се измери с помощта на предоставената дозираща чашка, изтеглете целия перорален разтвор Daybu от дозиращата чашка, като използвате спринцовка, съвместима с гастралната сонда или G-порта на гастрейюналната сонда.
- Приложете пероралния разтвор в гастралната сонда (12 – 24 fr) или G-порта на гастрейюналната сонда, изработени от медицински клас силикон и полиуретан, съгласно указанията на производителя. Да не се прилага чрез назогастрална сонда.
- След прилагането на Daybu изплакнете гастралната сонда или G-порта на гастрейюналната сонда с 25 ml вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2045/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Германия

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dayu 200 mg/ml перорален разтвор
трофинетид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml перорален разтвор съдържа 200 mg трофинетид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа малтитол (E965), натриев метилпарахидроксибензоат (E219), натриев пропилпарахидроксибензоат, алура червен АС (E129) и пропиленгликол (E1520). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор
1 бутилка от 450 ml перорален разтвор
2 дозиращи чашки (30 ml и 110 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за перорално приложение или приложение чрез гастрална сонда.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне съхранявайте бутилката изправена и я изхвърлете след 30 дни.
Дата на първото отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
Дръжте защитената от деца капачка плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2045/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Daybu 200 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daybu 200 mg/ml перорален разтвор
трофинетид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml перорален разтвор съдържа 200 mg трофинетид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа малтитол (E965), натриев метилпарахидроксибензоат (E219), натриев пропилпарахидроксибензоат, алура червен AC (E129) и пропиленгликол (E1520). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор
450 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за перорално приложение или приложение чрез гастрална сонда.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне съхранявайте бутилката изправена и я изхвърлете след 30 дни.
Дата на първото отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
Дръжте защитената от деца капачка плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2045/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Daybu 200 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Daybu 200 mg/ml перорален разтвор трофинетид (trofinetide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или на Вашето дете.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Daybu и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daybu
3. Как да приемате Daybu
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Daybu
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Daybu и за какво се използва

Daybu съдържа активното вещество трoфинетид. Използва се за лечение на невроповеденчески симптоми на синдром на Rett при възрастни и деца на възраст 5 и повече години.

Синдромът на Рет е рядко заболяване, при което в резултат от генни мутации се засяга развитието на мозъка и се стига до тежко умствено и физическо увреждане. Не е ясно как активното вещество в Daybu, трoфинетид, действа при хора със синдром на Рет. То може да помогне за подобряване на невроповеденческите симптоми на синдрома на Рет, като дишане, необичайни движения на ръцете, повтарящи се поведенчески прояви, проблеми със съня, вокализации като крещене, смях, плач, стенене или повтарящи се звуци, изражения на лицето, поглед, настроение и комуникация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daybu

Не приемайте Daybu

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към трoфинетид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Daybu.

Преди да започнете лечение с Daybu, Вие или Вашето дете трябва да спрете приема на лаксативи.

Докато приемате това лекарство, трябва да съобщавате на Вашия лекар, ако:

- **Вие или Вашето дете получите диария.** Диарията е много често срещана при хора, приемащи Dayubi (вж. точка 4), и е важно лечението на диария да започне отрано. Диарията понякога може да бъде тежка и да причини дехидратация (състояние, възникващо, когато тялото губи твърде много вода). Вашият лекар може да препоръча да пиете повече течности или да приемате антидиарийни средства, ако е необходимо. Ако Вие или Вашето дете имате тежка диария или сте дехидратирани, Вашият лекар може да намали дозата Dayubi или да спре лечението временно или окончателно.
- **Вие или Вашето дете имате тежко повръщане или ако повръщате често.** Повръщането е много честа нежелана реакция при хора, приемащи Dayubi (вж. точка 4). Важно е лечението на повръщането да започне отрано. Понякога повърнатата материя може да попадне в белите Ви дробове (аспирация), което може да причини инфекция (аспирационна пневмония). Ако Вие или Вашето дете имате тежко повръщане или то настъпва дори след като сте приели лекарство против повръщане, Вашият лекар може да намали дозата Dayubi или да спре лечението временно или окончателно.
- **Вие или Вашето дете губите тегло.** Вашият лекар може да Ви помоли да следите теглото си или теглото на Вашето дете. Лекарят може да намали дозата или да спре лечението временно или окончателно, ако Вие или Вашето дете имате голяма загуба на тегло.

Деца

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 5 години, тъй като употребата му не се препоръчва при тази възрастова група.

Други лекарства и Dayubi

Преди да започнете лечение, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите или Вашата дъщеря е бременна или кърми, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, или Вашата дъщеря смята, че може да е бременна или планира бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако Вие или Вашата дъщеря сте жена, която може да забременее, използвайте надежден метод за контрацепция, докато приемате това лекарство.

Ако Вие или Вашата дъщеря забременеете, докато приемате Dayubi, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вие или Вашата дъщеря не трябва да приемате това лекарство по време на бременност или ако можете да забременеете и не използвате ефективна контрацепция.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Може да има риск за бебето, ако Вие или Вашата дъщеря кърмите, докато приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Dayubi да повлияе на способността Ви да шофирате или да работите с машини.

Dayubi съдържа малтитол

Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вие или Вашето дете имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Dayubi съдържа пропиленгликол

Това лекарство съдържа 4,9 mg пропиленгликол на милилитър, които са еквивалентни на 27,2 mg/kg/ден.

Daybu съдържа натриев метилпарахидроксибензоат и натриев пропилпарахидроксибензоат

Може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Daybu съдържа алура червен АС

Може да причини алергични реакции.

Daybu съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Daybu

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Прием на Daybu:

Препоръчителната доза Daybu зависи от Вашето телесно тегло.

Тегло на пациента	Доза Daybu (ml)
9 kg до по-малко от 12 kg	25 ml два пъти дневно
12 kg до по-малко от 20 kg	30 ml два пъти дневно
20 kg до по-малко от 35 kg	40 ml два пъти дневно
35 kg до по-малко от 50 kg	50 ml два пъти дневно
50 kg или повече	60 ml два пъти дневно

Приемайте дозата, предписана от Вашия лекар два пъти дневно, сутрин и вечер, със или без храна.

Приемайте това лекарство през устата или прилагайте през гастрална сонда. Ако Вие или Вашето дете имате гастроеюнална сонда, използвайте G-порт, за да приложите това лекарство. Вижте указанията по-долу.

След започване на приема на Daybu, ако Вие или Вашето дете получите определени нежелани реакции (вж. точка 2), Вашият лекар може да намали дозата Ви или да спре лечението временно или окончателно, ако е необходимо.

Хора с бъбречно заболяване

Ако Вие или Вашето дете имате бъбречно заболяване, моля, говорете с Вашия лекар. Може да се наложи Вашата доза Daybu да бъде адаптирана.

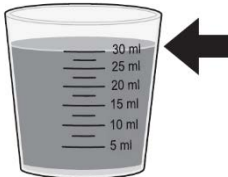
Указания за прилагане

Измерете предписаната Ви доза, като използвате предоставената дозираща чашка от 30 ml или 110 ml. Не използвайте домакинска мерителна чашка.

Моля, прочетете указанията по-долу за повече информация как да пригответе и да приложите дозата правилно. Ако не сте сигурни как да използвате дозиращата чашка, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

След като приемете предписаната доза, изплакнете дозиращата чашка под студена течаща вода и я подсушете. Съхранявайте измитата дозираща чашка с бутилката до следващата употреба. Дозиращите чашки трябва да се изхвърлят заедно с останалото лекарство 30 дни след отваряне на бутилката.

КАК ДА ПРИГОТВИТЕ ВАШАТА ДОЗА DAYBU ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР

Преди да приложите Daybu		
Стъпка 1	Свалете защитената от деца капачка, като я натиснете надолу и я завъртите по посока, обратна на часовниковата стрелка.	
Приготвяне на доза Daybu		
Стъпка 2	Ако предписаната Ви доза е до 30 ml: Използвайте дозиращата чашка от 30 ml, за да измерите правилния обем (ml) на пероралния разтвор.	<u>За доза от 30 ml</u> 
	Ако предписаната Ви доза е повече от 30 ml: Използвайте дозиращата чашка от 110 ml, за да измерите правилния обем (ml) на пероралния разтвор.	<u>За доза от 60 ml</u> 
Прилагане на Daybu		
Стъпка 3	Уверете се, че Вие или Вашето дете сте изпили целия разтвор от дозиращата чашка. Вие или Вашето дете трябва да сте седнали с изправен гръб, когато приемате лекарството.	
Стъпка 4	След всяка употреба затваряйте бутилката със защитената от деца капачка.	
Стъпка 5	Изплакнете дозиращата чашка под студена течаща вода и подсушете преди следващата употреба.	
Изхвърляне на Daybu		
Стъпка 6	Изхвърлете неизползвания разтвор на Daybu и дозиращите чашки 30 дни след първото отваряне на бутилката.	

Прилагане на Daybu през гастрална сонда и G-порта на гастрейюнална сонда

Daybu може да се прилага през гастрална сонда или G-порта на гастрейюнална сонда.

Използвайте дозиращата чашка, предоставена с това лекарство, за да измерите предписаната доза. Вижте указанията по-горе. Използвайте спринцовката, предоставена с гастралната сонда или в комплекта на гастрейюналната сонда, за да приложите дозата, като следвате указанията на производителя. Сондата трябва да се изплакне с 25 ml вода след прилагане на лекарството.

Ако сте приели повече от необходимата доза Daybu

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от предписаната от лекаря Ви доза Daybu или сте приели дозата преди планираното време, говорете с Вашия лекар или фармацевт. Приемът на доза Daybu, по-голяма от предписаната, може да причини повръщане.

Ако повърнете, докато приемате доза Daybu

Не приемайте друга доза, за да компенсирате тази доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното за Вас време. Обадете се на Вашия лекар, ако повръщането Ви не спира.

Ако сте пропуснали да приемете Daybu

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали доза Daybu, прескочете тази доза и приемете следващата в обичайното за Вас време. Не приемайте 2 дози, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Daybu

Не спирайте приема на Daybu, без първо да сте говорили с Вашия лекар или фармацевт. Важно е да приемате това лекарство всеки ден толкова дълго, колкото Вашият лекар е предписал на Вас или на Вашето дете.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария
- Повръщане
- Загуба на тегло

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Гърч
- Раздразнителност
- Намален апетит

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Daybu

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

След първото отваряне съхранявайте бутилката изправена и изхвърлете неизползваното количество лекарство след 30 дни. Допуска се временно излагане на стайна температура.

Дръжте защитената от деца капачка плътно затворена.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Daybu

Активното вещество е трофинетид. Всеки ml перорален разтвор съдържа 200 mg трофинетид.

Другите съставки са малтитол (E965), натриев метилпарахидроксибензоат (E219), натриев пропилпарахидроксибензоат, алура червен AC (E129), сукралоза (E955), аромат на ягода (изкуствени аромати, пропиленгликол (E1520)), пречистена вода.

Как изглежда Daybu и какво съдържа опаковката

Daybu е розов до червен перорален разтвор.

Опаковката включва 1 бутилка от 450 ml Daybu перорален разтвор и 2 дозиращи чашки (30 ml и 110 ml). Дозиращата чашка от 30 ml е градуирана от 5 ml до 30 ml с деления по 2,5 ml. Дозиращата чашка от 110 ml е градуирана от 10 ml до 110 ml с деления по 10 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Притежател на разрешението за употреба:

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX Amsterdam

Нидерландия

Производител

PharmaKorell GmbH

Georges-Koehler-Strasse 2

Loerrach 79539

Германия

PharmaKorell GmbH

Schleißheimer Str.373

80935 Munich

Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.